

|  |                            |                           |
|--|----------------------------|---------------------------|
| (課程博士)<br>論文博士   | 学位申請者氏名<br><br>西村 奏咲       |                           |
| 論文題目<br>プロマジン誘導体に対する分子インプリントポリマーの調製およびその分析化学的応用に関する研究  |                            |                           |
| (論文審査要旨)<br>分子インプリントポリマー（MIP）は、鑄型分子を特異的に認識可能なポリマーであり、生体試料中の鑄型分子およびその構造類似化合物の選択抽出に用いられている。本研究では、プロマジン誘導体 [promazine (PZ)、methylpromazine (MPZ)、chlorpromazine (CPZ)、bromopromazine (BPZ)]に対する MIP を機能性モノマーとして methacrylic acid (MAA) を用いて多段階膨潤重合法により調製し、その分析化学的応用を検討した。本研究により以下の知見を得た。<br>1. PZ は、MIP <sub>PZ</sub> よりも MIP <sub>CPZ</sub> でより強く保持、認識されたことから、前処理カラムとして MIP <sub>CPZ</sub> 、分析カラムとしてオクタデシルシリル（ODS）化シリカカラムを用いて、カラムスイッチング液体クロマトグラフィー（LC）-蛍光法によるラット血清中の PZ の選択的抽出分析に成功した。また、疑似鑄型分子として CPZ を用いることにより、鑄型分子の漏出による定量値への影響を避けることができた。<br>2. PZ 誘導体と MAA との相互作用を計算化学的手法を用いて評価した結果、PZ 誘導体 1 分子と MAA 4 分子が相互作用していることが示唆された。PZ 誘導体の脂肪族アミンと MAA との相互作用および phenothiazine 骨格の硫黄原子と MAA との相互作用は、PZ 誘導体間ではほぼ同程度の相互作用エネルギーを与えた。PZ 誘導体の芳香族アミンと MAA との相互作用エネルギーの大きさは、置換基効果により、MPZ>PZ>CPZ>BPZ の順であった。CPZ と BPZ ではハロゲン原子と MAA との相互作用によるハロゲン結合および水素結合が示唆され、PZ および MPZ では MAA と弱い C-H...π相互作用が示唆された。PZ 誘導体 1 分子と MAA 4 分子の相互作用エネルギーの大きさは、BPZ>CPZ>MPZ>PZ の順であった。一方、LC で評価した MIP における PZ 誘導体の保持、分子認識と相互作用エネルギーとの間には良好な相関が得られた。<br>3. MIP <sub>BPZ</sub> は、CPZ およびその代謝物に対して、MIP <sub>CPZ</sub> と同程度の保持能および分子認識能を示したことから、前処理カラムとして MIP <sub>BPZ</sub> 、分析カラムとして ODS 化シリカカラムを用いて、カラムスイッチング LC・UV 法によるラット血漿中の CPZ およびその代謝物であるデスメチルクロールプロマジン、ジデスメチルクロールプロマジン、クロールプロマジンスルホキシドおよびクロールプロマジン N-オキシドの同時定量に成功した。<br>本研究で確立した、医薬品の誘導体を疑似鑄型分子として用いる MIP 調製法は、鑄型分子の漏出による定量値への影響を避けるとともに、標的分子に対してより大きな保持能および分子認識能を有する MIP を調製できるため、今後広範な応用が期待できる。<br>また、最終試験を実施し、研究の背景となる分野における広い知識と深い理解をもっていることを確認した。以上、論文審査及び最終試験の結果、申請者は本学博士号の学位を授与するに相応しいと判断した。 |                            |                           |
| 令和 2 年 2 月 19 日  |                            |                           |
| 主査<br><br>萩中 淳   | 副査<br><br>來海 徹太郎<br><br>副査 | 副査<br><br>黒田 幸弘<br><br>副査 |